

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-143066

(43) 公開日 平成9年(1997)6月3日

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A61K 31/19	ABE		A61K 31/19	ABE
	AAH			AAH
9/70	333		9/70	333
	334			334
	361			361
審査請求 未請求 請求項の数 1 F D (全5頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平7-329596

(22) 出願日 平成7年(1995)11月24日

(71) 出願人 000002174

積水化学工業株式会社

大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号

(71) 出願人 000102496

エスエス製薬株式会社

東京都中央区日本橋浜町2丁目12番4号

(72) 発明者 西田 尚子

大阪府三島郡島本町百山2-1 積水化学
工業株式会社内

(72) 発明者 米戸 邦夫

大阪府三島郡島本町百山2-1 積水化学
工業株式会社内

(74) 代理人 弁理士 安富 康男

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 貼付剤

(57) 【要約】

【課題】 薬物の経皮吸収効果が高く、皮膚刺激が低く、生体に対して安全で、さらに糊残り等のない良好な貼付性を有する貼付剤を提供する。

【解決手段】 支持体の片面に粘着剤層が積層された貼付剤であって、上記粘着剤層が、アルキル基の炭素数が1~18の(メタ)アクリル酸アルキルエステル45~97重量%とビニルピロリドン3~55重量%とからなる粘着剤に、粘着剤層全体に対して、ジクロフェナク及び/又はその塩0.1~30重量%、ミリスチン酸イソプロピル10~40重量%、ラウリン酸ジエタノールアミド1~10重量%、並びに、刺激低減化剤として無水珪酸1~20重量%が含有されてなる貼付剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 支持体の片面に粘着剤層が積層された貼付剤であって、前記粘着剤層が、アルキル基の炭素数が1～18の(メタ)アクリル酸アルキルエステル45～97重量%とビニルピロリドン3～55重量%とからなる粘着剤に、粘着剤層全体に対して、ジクロフェナク及び/又はその塩0.1～30重量%、ミリスチン酸イソプロピル10～40重量%、ラウリン酸ジエタノールアミド1～10重量%、並びに、刺激低減化剤として無水珪酸1～20重量%が含有されてなるものであることを特徴とする貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、ジクロフェナク及び/又はその塩の経皮投与に用いられる貼付剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 非ステロイド系消炎鎮痛剤として多用されているジクロフェナクやその塩は、経口錠剤や坐剤の剤型で使用されている。しかし、経口又は直腸投与した場合、胃腸障害等の種々の副作用が問題となっており、このような副作用を軽減するため、ジクロフェナクやその塩を経皮的に投与するための経皮吸収製剤が提案されている。しかし、皮膚表面の角質層には、体内へ異物が進入することを防ぐバリア機能があるため、貼付剤を用いて薬物を投与しても、薬物が皮膚を透過しにくく、生体利用率(バイオアベイラビリティ)が低くなるが多い。

【0003】 米国特許第19162号明細書、特開平4-342531号公報には、このような角質層のバリア機能を弱めて十分な量の薬物を吸収させるため、吸収促進剤を含有させた貼付剤が開示されている。しかし、これら皮膚に作用する吸収促進剤は、多くの場合皮膚に対する刺激性が高い不都合がある。特開平3-291217号公報には、大量の脂肪酸エステルを添加することにより、吸収促進効果が得られ、さらに粘着剤層の凝集力を高めるため、親水性無水珪酸及び疎水性無水珪酸を併用する技術が開示されている。しかしながら、脂肪酸エステルを多量に添加すると粘着剤層の凝集力が失われ、その凝集力改善のために無水珪酸を多量に添加すると、粘着力が失われるので、その吸収促進効果には限界がある。

【0004】 さらに特開昭62-240614号公報、特開平2-102656号公報には、脂肪酸エステルと皮膚に作用する吸収促進剤を併用する技術が開示されている。しかし、それぞれの添加量に応じた吸収促進効果は認められるものの、その効果に応じて皮膚刺激が高くなる。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、上記に鑑

み、薬物の経皮吸収効果が高く、皮膚刺激が低く、生体に対して安全で、さらに糊残り等のない良好な貼付性を有する貼付剤を提供することを目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明の貼付剤は、支持体の片面に粘着剤層が積層された貼付剤であって、上記粘着剤層が、アルキル基の炭素数が1～18の(メタ)アクリル酸アルキルエステル45～97重量%とビニルピロリドン3～55重量%とからなる粘着剤に、粘着剤層全体に対して、ジクロフェナク及び/又はその塩0.1～30重量%、ミリスチン酸イソプロピル10～40重量%、ラウリン酸ジエタノールアミド1～10重量%、並びに、刺激低減化剤として無水珪酸1～20重量%が含有されてなるものである。以下に本発明を詳述する。

【0007】 本発明の貼付剤は、支持体の片面に粘着剤層が積層されてなる。上記粘着剤層は、粘着剤とその他の成分とからなる。上記粘着剤は、アルキル基の炭素数が1～18の(メタ)アクリル酸アルキルエステル45～97重量%とビニルピロリドン3～55重量%の割合で重合した共重合体である。ビニルピロリドンの割合が多くなると、貼付性が悪くなると共に、粘着剤の極性が極めて高くなり、発汗時又は入浴時の耐水性が低下する。また、ビニルピロリドンの割合が少なくなると、粘着剤の極性が低下し、薬物の基剤中での溶解性が減少するためジクロフェナク及び/又はその塩の結晶が析出し、貼付性及び薬物の皮膚透過性の低下を引き起こす。そこで両者の配合比は、上記範囲内に限定される。特に好ましいビニルピロリドンの配合比は、5～30重量%である。

【0008】 上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルとしては特に限定されず、例えば、(メタ)アクリル酸ブチル、(メタ)アクリル酸イソブチル、(メタ)アクリル酸ヘキシル、(メタ)アクリル酸オクチル、(メタ)アクリル酸2-エチルヘキシル、(メタ)アクリル酸イソオクチル、(メタ)アクリル酸デシル、(メタ)アクリル酸イソデシル、(メタ)アクリル酸ラウリル、(メタ)アクリル酸ステアリル、(メタ)アクリル酸エチル等の(メタ)アクリル酸アルキルエステル等が挙げられ、これらは単独で用いても良く、併用されてもよい。

【0009】 上記粘着剤の凝集性を上げるため、さらに必要に応じて多官能性モノマーが含有されることが好ましい。上記多官能性モノマーの添加により、生成する重合体間にごくわずかに架橋が生じ、それにより粘着剤の内部凝集力が増大する。そのため貼付された皮膚の性状や発汗量にほとんど無関係に粘着剤剥離時のいわゆる糊残り現象がほぼ解消される。しかもこの多官能性モノマーの添加は、薬物の放出性や低刺激性には何ら影響を与えない。

【0010】上記多官能性モノマーとしては特に限定されず、例えば、ジ(メタ)アクリル酸エステル、トリ(メタ)アクリル酸エステル、テトラ(メタ)アクリル酸エステル等が挙げられる。

【0011】上記ジ(メタ)アクリル酸エステルとしては、例えば、ヘキサメチレングリコール、オクタメチレングリコール等のポリメチレングリコール類と(メタ)アクリル酸とを結合して得られるジ(メタ)アクリル酸エステル；ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール等のポリアルキレングリコール類と(メタ)アクリル酸とを結合して得られるジ(メタ)アクリル酸エステル等が挙げられる。上記トリ(メタ)アクリル酸エステルとしては、例えば、トリメチロールプロパントリ(メタ)アクリル酸エステル、グリセリントリ(メタ)アクリル酸エステル等が挙げられる。上記テトラ(メタ)アクリル酸エステルとしては、例えば、ペンタエリスリトールテトラ(メタ)アクリル酸エステル等が挙げられる。

【0012】上記多官能性モノマーは2種以上を組み合わせ用いてもよい。上記多官能性モノマーの量は、少なくともと架橋による内部凝集力向上の効果が小さく、多くなると重合により得られる粘着剤がゲル化をおこしやすく、薬物の拡散、放出にも影響が現れるので、粘着剤の製造に供される全モノマー中に0.005~0.5重量%の割合で用いるのが好ましい。

【0013】また、上記粘着剤には、必要に応じてロジン系樹脂、ポリテルペン樹脂、クマロン-インデン樹脂、石油系樹脂、テルペン-フェノール樹脂等の粘着付与剤を添加してもよい。上記粘着剤は、通常の公知の方法で重合され、例えば、重合開始剤の存在下で、上記モノマーを配合して、溶液重合を行うことによって調製される。上記重合の条件は、主としてモノマーの種類により、適宜選択される。

【0014】本発明に用いられるジクロフェナクの塩としては、薬学的に許容し得るものであれば特に限定されるものではなく、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム等のアルカリ金属；アルカリ土類金属；アンモニアとの塩；ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン等の第1級、第2級若しくは第3級のアルキルアミン又はアルカノールアミンとの塩等が挙げられる。特にナトリウム塩が好適に用いられる。

【0015】上記ジクロフェナク及び／又はその塩の含有量は、少なくなると十分な透過性が得られず治療効果が低下し、多くなると粘着剤層中に結晶が析出し貼付性が低下するため、粘着剤層全量に対して0.1~30重量%に限定される。好ましくは1~15重量%である。

【0016】本発明においては、上記粘着剤層中に、脂肪酸エステルであるミリスチン酸イソプロピルを添加す

る。上記ミリスチン酸イソプロピルの含有量は、少なくなると可塑化効果が充分得られず、多くなると粘着剤層の凝集力が得られなくなり糊残りが生じ、粘着力が低下するので、粘着剤層全量に対して10~40重量%に限定される。好ましくは15~30重量%である。

【0017】本発明においては、上記粘着剤層中に、ラウリン酸ジエタノールアミドを添加する。上記ラウリン酸ジエタノールアミドの含有量は、少なくなると十分な薬物経皮吸収促進効果が得られず、多くなると皮膚透過性は高くなるが皮膚刺激性が問題となるため、粘着剤層全量に対して1~10重量%に限定される。好ましくは1~6重量%である。

【0018】本発明においては、上記粘着剤層中に、上記刺激低減化剤として無水珪酸を添加する。上記無水珪酸は、表面に水酸基を有する無定形二酸化珪素のことであり、その一次粒子径は約5~100nmであり、通常一次粒子が凝集して二次粒子の形で存在しており、その凝集の度合いは製造法(例えば、気相法、液相法、ゲル化法等)によって異なる。また比表面積は、100~1000m²/gが一般的であり、比表面積が高いほど凝集力が大きい。

【0019】上記無水珪酸としては、表面がすべて水酸基で覆われている親水性無水珪酸、表面の水酸基の一部にアルキルシランを結合させたり、シリコンオイルで表面処理した疎水性無水珪酸等があり、親水性無水珪酸を用いるのが好ましい。なお、親水性無水珪酸の含有量が多くなると粘着剤の製造時にその配合液の種類によってはチクソトロピック性が高くなりすぎて塗布できなくなるので、チクソトロピック性を減少させる目的で疎水性無水珪酸を併用するのが好ましい。

【0020】上記無水珪酸の含有量は、少なくなると皮膚刺激低減化作用が充分でなくなり、多くなると粘着剤の粘着力が低下するので、粘着剤層全量に対して1~20重量%に限定される。好ましくは5~15重量%である。

【0021】本発明において、上記無水珪酸を含有させることにより、ラウリン酸ジエタノールアミドを含有する貼付剤の皮膚刺激性を低減し、さらにミリスチン酸イソプロピルの含有による粘着剤の凝集力低下が改善される。

【0022】本発明において、上記支持体としては、柔軟性及び薬剤移行防止性を有するものであれば特に限定されず、例えば、ポリエチレン、ポリウレタン、ポリエチレンテレフタレート、酢酸ビニル-エチレン共重合体等のフィルム又はこれらに薬剤移行防止処理を施したもの等が挙げられる。支持体の厚みは、通常500μm以下であり、2~150μmが好ましい。

【0023】本発明の貼付剤は、粘着テープ製造の常法に従い調製することができ、例えば、溶剤塗工法、ホットメルト塗工法、電子線硬化エマルジョン塗工法等を用

いることができ、なかでも溶剤塗工法が好ましい。粘着剤層の塗工は、使用目的により異なるが、通常20~200 μ mの厚みとなるように行う。本発明の貼付剤に使用される剥離紙としては、特に限定されず、例えば、ポリエチレンテレフタレートのフィルムをシリコン処理したもの等が挙げられる。

【0024】本発明の貼付剤は、粘着剤層にラウリン酸ジエタノールアミドが含有されているにもかかわらず、無水珪酸を含有させることにより、皮膚刺激性を低減化することができる。このことにより、薬物であるジクロフェナク及び／又はその塩の皮膚透過性を高めるためのラウリン酸ジエタノールアミド及びミリスチン酸イソプロピルを貼付剤に含有させることができ、薬物を効果的に皮膚から吸収させる有効性と、低刺激の安全性を両立することが可能となる。またミリスチン酸イソプロピルを含有させることによる粘着剤の凝集力低下も、無水珪酸を含有させることによって改善され、糊残り等のない良好な貼付性を有する貼付剤を得ることができる。

【0025】

【実施例】以下に実施例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

実施例1~4及び比較例1~5

【粘着基剤溶液の作製】アクリル酸2-エチルヘキシル65mol% (302g)、N-ビニル-2-ピロリドン35mol% (98g)、及び、ジメタアクリル酸1, 6-ヘキサメチレングリコール40.0mgを攪拌装置及び冷却装置付きセパラブルフラスコに仕込み、さらに酢酸エチル400gを加えて、モノマー濃度を50重量%とした。この溶液を窒素雰囲気下で温度60℃に加熱し、過酸化ラウロイル2gをシクロヘキサン100gに溶解した溶液及び酢酸エチル240gを少しずつ添加し、12時間にわたり重合を行い、固形分35重量%のアクリル系粘着基剤溶液を得た。

【0026】表1に示す組成で、粘着基剤（表中の数値は固形分としての重量%を示す）、薬物としてジクロフェナクナトリウム（表中「DF」で示す）、無水珪酸（アエロジル200、日本アエロジル社製、表中「ARS」で示す）、ミリスチン酸イソプロピル（表中「IPM」で示す）、ラウリン酸ジエタノールアミド（表中「LD」で示す）を混合し、最終固形分が30重量%と

なるように酢酸エチルを添加し、全体が均一な塗工液を得た。

【0027】この塗工液を、厚さ38 μ mのポリエチレンテレフタレートフィルム（以下「PET」とする）をシリコン処理した剥離紙上に、乾燥後の厚みが100 μ mとなるように塗布し、60℃で30分間ギアオープン中で乾燥させ、粘着剤層を形成した。これを、厚み30 μ mのPETとエチレン-酢酸ビニル共重合体の積層フィルムに貼り合わせ、貼付剤を作製した。

【0028】上記で得られた貼付剤について、下記の試験を行った。

【皮膚透過試験】ヘアレスマウス（6週齢、雄）を頸椎脱臼により屠殺した後、直ちに皮膚を剥離し、皮下脂肪を除去してフランツのセルにセットした。上記実施例1~4及び比較例1~5で得られた貼付剤を3.14cm²に打ち抜いた試料を、ヘアレスマウス摘出皮膚の上に貼付した。リン酸水素ナトリウム（5 $\times 10^{-4}$ mol）、リン酸水素二ナトリウム（2 $\times 10^{-4}$ mol）、塩化ナトリウム（1.5 $\times 10^{-4}$ mol）、ゲンタマイシン10mgを蒸留水に溶解し、0.1規定水酸化ナトリウム水溶液でpHを7.2に調整し、さらに蒸留水を加えて1000mlとし、レセプター液を調製した。フランツのセルの下部のレセプター層には、上記レセプター液を入れ、試験開始後より37℃に保たれた恒温層中に設置した。試験開始後の24時間後に、下部のレセプター層から液を採取し、液中の薬物の量（皮膚透過量）を高速液体クロマトグラフ法で測定した。試験はn=3としてその平均値をとり、皮膚透過量とした。

【0029】【皮膚刺激性試験】モルモット（5週齢、雄）の腹部を剃毛し、上記実施例1~4及び比較例1~5で得られた貼付剤を3.14cm²に打ち抜いた試料を貼付した。24時間後に試料を剥離し、その30分後及び24時間後に以下の判定基準にしたがって皮膚刺激を判定した。試験はn=6としてその平均値をとった。

【0030】判定基準

- 0：皮膚刺激なし
- 1：わずかな紅斑が認められる
- 2：明かな紅斑が認められる
- 3：強度の紅斑が認められる

【0031】

【表1】

		粘着基剤	D F	A R S	I P M	L D	皮膚透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	皮膚刺激性 30分 24時間	
実 施 例	1	5 5	1 0	1 0	2 0	5	3 3 2	1.33	0.67
	2	6 2	1 0	1 0	1 5	3	3 0 8	1.17	0.67
	3	6 4	6	1 0	1 5	5	1 7 4	1.33	1.00
	4	6 0	1 0	5	2 0	5	3 1 6	1.33	0.83
比 較 例	1	6 1 . 1	11.1	—	22.2	5 . 6	3 0 5	2.33	1.67
	2	6 8 . 9	11.1	—	16.7	3 . 3	2 6 4	2.17	1.50
	3	7 1	6.7	—	16.7	5 . 6	1 8 3	2.33	1.50
	4	7 5	12.5	6 . 3	—	6 . 2	9 4	1.67	1.33
	5	8 7	1 3	—	—	—	3 6	1.67	1.00

【 0 0 3 2 】

【発明の効果】本発明の貼付剤は上述の通りであり、ジクロフェナク及び／又はその塩の経皮吸収性が高いだけ

でなく、皮膚刺激性が非常に低く、さらに糊残り等のない良好な貼付性を有するので、種々の疾患に対する治療に有効で安全性の高い貼付剤を得ることができる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

363

363

364

364

47/04

47/04

Z

47/14

47/14

E

47/16

47/16

E

(72) 発明者 橋本 通有

大阪府三島郡島本町百山 2 - 1 積水化学
工業株式会社内

(72) 発明者 根釜 務

大阪府三島郡島本町百山 2 - 1 積水化学
工業株式会社内